

立感染症研究所にて行われた。

C. 研究結果

1) 32 検体（北海道を含む 8 都道府県）

が陽性を示し(図 1)、1 検体を除いて全てが *B. divergens* に分類された。そのうち 11 検体の *18SrRNA* 及び β -tubulin 遺伝子配列を決定したところ、同一であり、欧州の *B. divergens*、米国の *Babesia* sp. MO1 と近似していた(表 1)。また、進化系統樹上でシカの前虫は一つのクラスターを形成し、欧州や米国の原虫株と同じクレードに属した(図 2)。残りの 1 検体は、*B. divergens* および *B. odocoilei* の両種から遺伝的に中間に位置する原虫であった(図 2)。

2) マダニの採集効率は採集地によって大きく異なっていた(表 2)。

シュルツマダニのオス合計 253 匹のうち 12 検体が PCR 陽性であり、採集効率の高い地域と相関していた。US-lineage 陽性地域は 4 カ所で最小感染率 (MIR、%) は 21.2 から 0.9 だった(表 2)。MIR の高い 3 地域の♀を分離に用いた。吸血刺激したメス 41 匹のうち、5 匹の唾液腺が PCR 陽性を示し、うち 4 株の前虫分離に成功した(表 3)。分離株の *18S rRNA*, β -tubulin、*CCT7* 遺伝子配列は一致しており、道東地方の野ネズミ由来株とも一致した。一方、海外の株とは 3 遺伝子とも一致することはなく、米国株の *CCT7* 遺伝子では 1.54% の相違が見られた(表 4)。抗原性状はシュルツマ

ダニ由来株と野鼠由来株の間ではほぼ同様の交差反応が認められたが、米国株とは殆ど交差が認められなかった(図 3)。

D. 考察

我が国では全国的にシカが *B. divergens* に感染し、これが、欧米や米国の患者由来の株と遺伝的に近縁であることが明らかとなった。これまで患者の報告は無いが、シカの生息域や生息数拡大に伴って、シカが保有する病原体にヒトが感染するリスクは高まっていると考えられる。世界的にも、近年新型原虫によるヒトのバベシア症の発生報告が続いており、早急な血清学的診断方法の開発、ヒトの抗体保有率の調査等が急務の課題であり、患者の発生を注意深く監視してゆく必要がある。さらに、今回我々は初めて *B. microti* US-lineage をシュルツマダニから分離し、ベクターであることを確定証明した。シュルツマダニはヒトを吸血し、ライム病のベクターでもあることから陽性地域感染地における、ヒトバベシア症の発生を注意深く観察していく必要がある。

E. 結論

日本のシカが、欧米の患者由来の前虫に近縁な *B. divergens* を保有していること、ヒト嗜好性の高い、道東地方のシュルツマダニが *B. microti* US-lineage のベクターであることを明らかにした。今後、診断法の確立、及び、ヒトバベシア症発生を注意深く監視していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Zamoto-Niikura A, Tsuji M, Qiang W, Hirata H, Nakajima R, Morikawa S, et al. Field survey and molecular analysis of *Babesia microti* group. In: Ltd. iP, editor. Epidemiology II -Theory, Research and Practice 1st ed: iConcept Press Ltd.; in press
- 2) Zamoto-Niikura A, Tsuji M, Imaoka K, Kimura M, Morikawa S, Holman PJ, et al. Sika deer carrying *Babesia* parasites closely related to *B. divergens*, Japan. Emerg Infect Dis. 20(8):1398-400, 2014
- 3) Taharaguchi, M., Takimoto, K., Zamoto-Niikura, A., Yamada, Y. K.. Effect of weak Acid hypochlorous solution on selected viruses and bacteria of laboratory rodents. Exp Anim, 63; 141-147, 2014.
- 4) Zamoto-Niikura A, Tsuji M, Qiang W, Nakao M, Hirata H, Ishihara C. Detection of two zoonotic *Babesia microti*, Hobetsu and U.S. lineages, respectively, in sympatric tick species, *Ixodes ovatus* and *Ixodes persulcatus*, in Japan. Appl Environ Microbiol. 78.3424-3430, 2012
- 1) 新倉（座本）綾、森川茂、平田晴之、石原智明. 北海道のシュルツマダニ *Ixodes persulcatus* から分離された *Babesia microti* の性状解析. 第 157 回日本獣医学会学術集会, 札幌 (2014. 9)
- 2) 新倉（座本）綾、福士秀悦、森川茂、山田靖子. リフトバレー熱ウイルス L 蛋白のポリメラーゼ機能における C 末端領域の重要性. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸 (2013, 11)
- 3) 新倉(座本)綾、今岡浩一、木村昌伸、森川茂、平田晴之、石原智明、山田靖子. ニホンジカ (*Cervus nippon*) からの *Babesia divergens* 様遺伝子の検出, 第 156 回日本獣医学会学術集会, 岐阜 (2013. 9)
- 4) 根来沙弥、平田晴之、新倉 綾、萩原克郎、石原智明. 北海道のエゾシカ (*Cervus nippon yezoensis*) における *B. divergens* の感染状況の把握進化と系統樹解析. 第 156 回日本獣医学会学術集会, 岐阜 (2013. 9)

2.学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得
なし.
2. 実用新案登録
なし.
3. その他
なし

図1. *B. divergens*のシカにおける分布

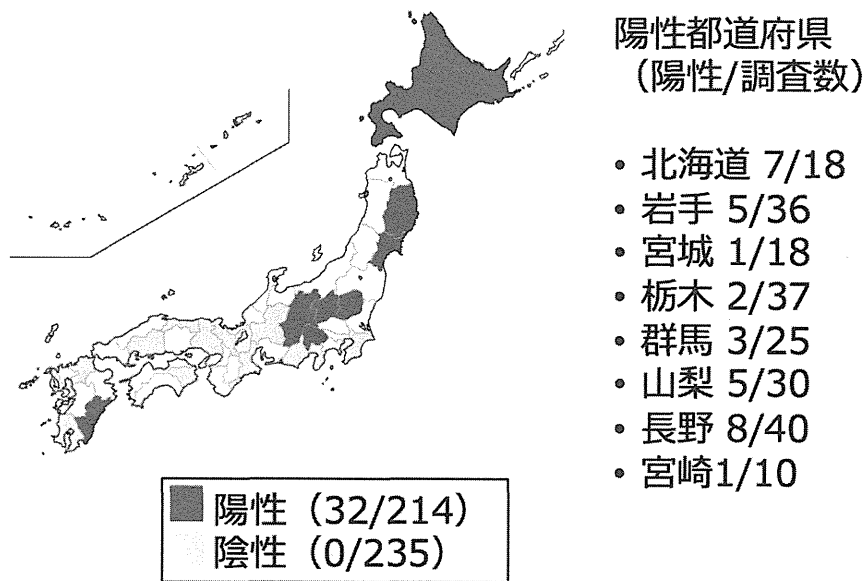


図2. 18S rRNA にもとづく系統樹

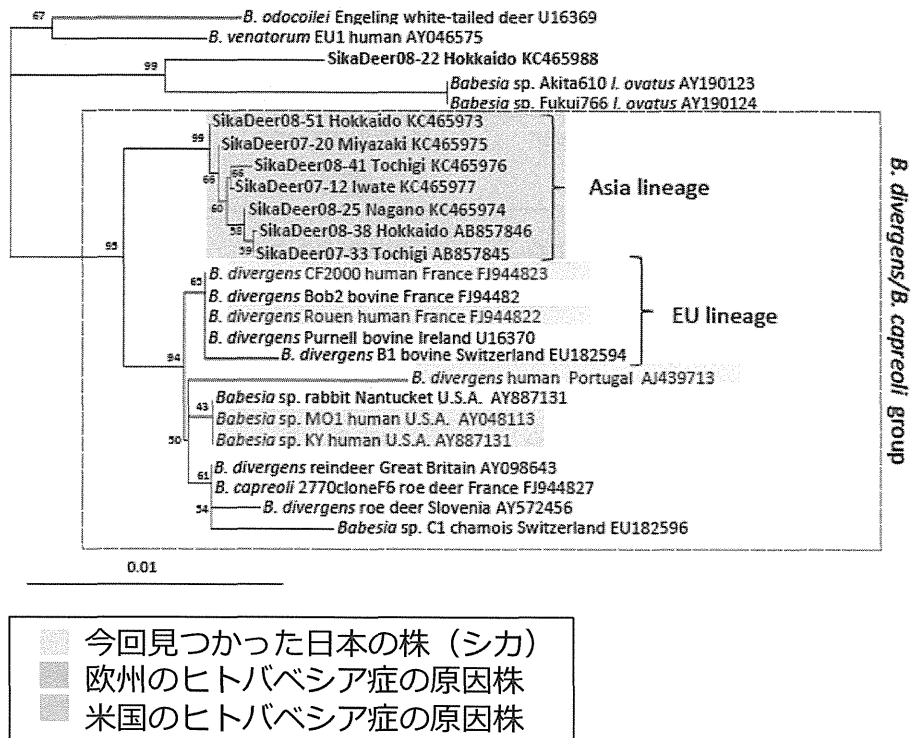


図3. シュルツマダニから分離された *B. microti* U.S.-lineageの抗原性状

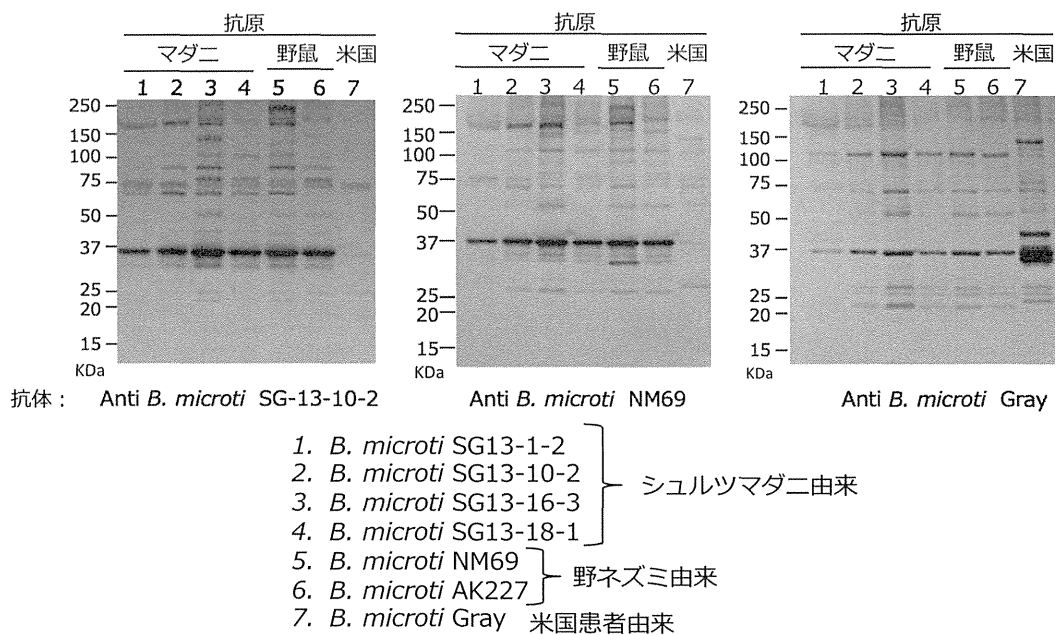


表1 シカ由来*B. divergens*と欧州及び米国患者由来株間の塩基配列相同性

遺伝子マーカー	シカ由来 <i>B. divergens</i> との相同性 (%)		
	SikaDeer	<i>B. divergens</i>	<i>Babesia</i> sp. MO1
	日本	欧州	米国
<i>rDNA</i> (1,567bp)	99.7-100	99.2-99.5	99.2-99.5
β - <i>tubulin</i> (900bp)	99.9-100	98.0-98.1	98.1-98.2
<i>CCT7</i> (1,622bp)	98.7-99.9	96.5-97	N.D.

表2 マダニの採集効率とシュルツマダニオスの*B. microti* US-lineage 陽性率

採集地 (採集効率順)	マダニ全種			シュルツマダニ ♂		
	採集数	採集時間 (分)	採集効率 (匹数/ 分)	調査数	PCR 陽性	感染率(%)
浦幌町1	387	160	2.4	111	1	0.9
帯広市3	111	50	2.2	33	7	21.2
浦幌町2	67	40	1.7	9	1	11.1
上士幌町1	137	80	1.7	47	3	6.4
帯広市2	88	60	1.5	28	0	0
帯広市1	35	40	0.9	5	0	0
上士幌町2	35	60	0.6	20	0	0
合計	860	490	1.8	253	12	4.7

表3 シュルツマダニ♀からの*B. microti* US-lineage 分離

採集地	分離に供した マダニ数	PCR陽性数	分離数	陽性率(%)
浦幌町2	2	0	0	0
上士幌町1	16	2	2	12.5
帯広市3	23	3*	2	8.7
合計	41	5*	4	9.8

*分離出来なかった1検体を含む

表4 日本のシュルツマダニ由来*B. microti* 株と野ネズミ由来株及び国外株との塩基配列との比較

遺伝子 マーカー	長さ(bp)	<i>B. microti</i> US-lineage (株名、国)					
		NM69 北海道 (野ネズミ)	Korea 8 韓国	VL63 ロシア	Gray 米国	HK ドイツ	XJ1637 中国新疆
<i>18S rRNA</i>	1,552	100% 0*	100% 0	100% 0	100% 0	99.87% 2	99.87% 2
<i>β-tubulin</i>	1,079 (intron+exon)	100% 0	99.63% 4	99.54% 5	98.89% 12	96.94% 33	97.13% 31
<i>CCT7</i>	2,142 (intron+exon)	100% 0	99.63% 8	99.81% 4	98.55% 31	96.63% 72	96.40% 77

*置換(in/del 含む)塩基数

厚生労働科学研究費補助金 [新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)]

分担研究報告書

動物由来感染症の対応に関する研究 (H25-新興-一般-008)

分担研究課題：ヒトの狂犬病の診断・治療法に関する研究

研究分担者： 菅沼 明彦 (東京都立駒込病院感染症科 医長)

研究要旨

狂犬病は、致死的な脳炎をきたす人獣共通感染症であり、発病するとほぼ全例が死に至る。発病後の治療は未確立であるが、近年、新たな治療法を模索する動きがみられる。本報告書では、狂犬病治療を考える基礎資料として、最新の知見を加えて、狂犬病救命例、治療法、院内感染対策についてまとめている。

これまでに報告された狂犬病発症後の救命例は、現時点に至るまで少数例にとどまっている。救命例は、いずれも狂犬病抗体上昇により診断されており、経過中に採取された各種検体から狂犬病ウイルスが検出されていない。これは、発症早期での狂犬病ウイルスの排除が、転帰に影響することを示唆していると思われる。狂犬病ウイルスの早期排除に、ウイルスの変異、曝露量、宿主の免疫応答などが影響する可能性があり、今後これらの因子について検討が必要である。

発症後のヒト狂犬病の治療は、依然として確立されていない。ヒト狂犬病の治療プロトコールとして Milwaukee rabies protocol (MRP) が、ウイスコンシン大学より提唱され、世界各地で MRP に則った治療が行われている。これによる救命例も報告されているが、MRP 導入例の多くが救命に至らなかったことから、MRP への批判的な意見は多く、確立された治療法としての合意は得られていない。WHO における専門家会議では、狂犬病確定例に、苦痛の軽減を目的とした緩和治療を推奨し、人工呼吸器の使用などの侵襲的処置は避けるべきとの見解が表明されている。

狂犬病患者に対する院内感染対策として、飛沫感染及び接触感染予防の順守が求められる。患者と接触する医療従事者に対しては、曝露のリスクに応じて、狂犬病ワクチンによる曝露後免疫、曝露前免疫の実施を検討する必要がある。

A. 研究目的

狂犬病は、致死的な脳炎をきたす人獣共通感染症であり、発病するとほぼ全例が死に至る。発病後の治療は未確立であるが、近年、新たな治療法を模索する動きがみられる。国内における、狂犬病の治療に関する資料は少なく、本報告書では、狂犬病治

療を考える基礎資料として、最新の知見を加えて、狂犬病救命例、治療法、院内感染対策についてまとめた。

B. 研究方法

主に、海外におけるヒト狂犬病救命例、治療法、院内感染対策の文献を収集し、検討を行った。

C. 研究結果

1：背景 狂犬病は、古代より知られたウイルス性の人獣共通感染症である。神経親和性を有し、末梢神経より侵入し脊髄から脳に至り、脳炎をきたす。感染経路は、感染動物による咬傷が大多数を占めるが、エアロゾル、臓器移植による感染も報告されている。狂犬病は、適切な咬傷部位の処置と、狂犬病ワクチンを用いた曝露後免疫により発症予防が可能である。しかし、ひとたび発症すると、ほぼ全例が死に至る。これまで、種々の治療法が試みられているが、発症後の救命例はわずかにすぎない。

このような現状を踏まえ、治癒をめざす積極的治療が望ましいのか、患者の苦痛緩和・除去を主眼に置く緩和的治療が望ましいのか、議論が続けられている。

2：狂犬病患者の治療方針

狂犬病患者に対する治療方針として、治癒を目指す積極的治療か、患者の苦痛の軽減・除去に主眼を置く緩和的治療か、現在統一された見解はない。

気管内挿管、人工呼吸器などの集中治療により、狂犬病患者の生存期間延長は認められている。(平均5日から3週間へ延長) また、生存期間の延長により、経過中に様々

な合併症の発現が確認されている 1)3)25)。

2003年米国ウイソコンシン大学において、人工呼吸管理、抗痙攣薬に加え、特異的治療としてケタミン、リバビリン、アマンタジンを使用して狂犬病患者の救命に成功した。この治療を基に、Milwaukee Rabies Protocol (MRP)が作成され、これに準じた治療が各地で行われている。しかし、同様の治療を実施した他の症例は、生存期間の延長は認めたものの、全例が死の転帰をとり、有効性は確認されなかった 6)。2008年、ブラジル及びカンボジアからより、上記と同様の治療を受け救命された症例が報告された 37)。しかし、これらの臨床経過、治療内容などの詳細を含む新たな報告は依然として認められておらず、MRPの有効性を支持するものとは言い難い。

Alanらは、現時点では積極的治療を支持する根拠は乏しく、通常は緩和的治療が選択されるとしている 4)。また、狂犬病の治療を目標とした積極的治療が考慮されるのは、特殊な状況下で、医療者及び本人または家族の希望があり、必要な条件を満たした場合である。積極的治療をすすめる上での条件として以下の点があげられている 4)。

- 1：狂犬病発症前に狂犬病ワクチンが接種されている。
- 2：発症早期の症状（咬傷部位の疼痛・知覚異常など）にとどまっている
- 3：元来健康で、基礎疾患を有さない
- 4：家族が、治療が不成功に終わる可能性が非常に高く、神経学的後遺症を残す可能性を受容できる
- 5：治療を実施する医療機関が、十分な医療スタッフと設備を有する

上記の提言は、ワクチン接種を行わずに救命された 2003 年米国の症例が報告される以前のものであり、「1：狂犬病発症前に狂犬病ワクチンを接種されている。」については、検討の余地はある。しかし、それ以前の救命例は、全例に狂犬病ワクチンを発症前（曝露前免疫 1 例、曝露後免疫 4 例）に接種しており、発症前のワクチン接種が、発症後の回復に有利となる可能性はある。

WHO の狂犬病専門家会議の検討では、現時点では、各種治療薬の有効性は確立されておらず、狂犬病が確定した時点で、侵襲的治療を回避すべきであるとしている。診断確定後は、緩和的にバルビツール、モルヒネなどで鎮静を図り、気管内挿管、人工呼吸器管理等を行わない方針を示している。新たな治療法を模索するため、本人及び家族の同意のもとに、専門的施設にて実験的治療が試みられる際には、患者への多大な経済的負担は避け、救命しえたとしても重篤な後遺症が残る可能性について家族の承諾が必要であるとしている 5)。

3：狂犬病救命例

2014 年までに、狂犬病発症後に救命された症例は、これまでに詳細が明らかとなっているもので 8 例となっている 5) 17)。(表 1) これ以外についても、狂犬病救命例の報告はあるが、論文として発表されていない症例や臨床経過の詳細が明らかでないものが少なくない。

感染地は、米国が 5 例と最も多く、性別は男性 3 例、女性 5 例、年齢は 6～45 歳、平均年齢 17.3 歳、20 歳未満のものが 6 例であった。感染経路は、動物咬傷 6 例（イヌ 3 例、コウモリ 3 例）、実験室内感染 1 例、

不明 1 例であった。5 例はワクチン接種歴を有し、1 例は曝露前免疫を受けていた。後遺症は 5 例に認められ、うち 2 例は高度の障害を残し、救命後数年以内に後遺症を原因として死亡している。

狂犬病救命例には、狂犬病ワクチンの副反応の可能性を否定できない症例が含まれている点や、全症例が狂犬病ウイルス抗体価（特に髄液中抗体価）による診断であり、ウイルスを直接同定した症例がない 5) などの問題点が指摘されている。そのため、すべての救命例が、狂犬病であったかを疑問視する意見もみられる。

上記 8 例以外に、発熱、咬傷部疼痛、感覚障害、不安感、狂水症などの臨床症状から狂犬病と診断され、救命に至った 2 症例が報告されている。しかし、いずれも抗体検査・抗原検査が未実施であるため、狂犬病救命例として公認されていない 18)。

<第 1 例目>17) 19)

米国での 6 歳の男子。左親指をコウモリにかまれる。そのコウモリが実験室内検査より狂犬病であることが判明。受傷 4 日後より、アヒル胚細胞由来狂犬病ワクチンの接種を開始。

受傷後 20 日目に発熱、髄膜刺激症状。異常行動も出現し、その後昏睡となる。巣症状、痙攣、循環器・呼吸器合併症も認められた。その後、神経所見は良好な回復を認めた。脳生検は、脳炎に一致した所見を呈した。3 か月後の血清中和抗体価は、63,000 倍を示し、髄液中の抗体価も高値であった。狂犬病ウイルスは、脳、髄液、髄液のいずれからも検出されなかった。

<第2例目>17)34)

アルゼンチンの45歳女性。イヌにより左腕を受傷した。そのイヌは、受傷させた後に神経症状が現われ、4日後に死亡した。受傷10日後より、乳のみマウス脳由来ワクチンの接種を開始した。ワクチンを14日間連日接種した後に、さらに2回の追加接種を行った。受傷21日後（ワクチン接種12日目）、受傷部位に知覚異常が出現し、その範囲は拡大し、疼痛を伴うようになった。受傷後31日目に四肢麻痺と反射亢進のため入院となる。四肢筋力低下、上肢の振戦、小脳症状（協調運動障害、失調など）全身性ミオクローヌス、下肢の反射亢進を認めた。髄液所見は、細胞数5、タンパク0.65g/L。3カ月後の血清狂犬病抗体価は640,000倍であり、髄液抗体価も高価を示した。唾液、髄液、角膜のいずれから、狂犬病ウイルスは分離されなかった。2回の追加接種の後に、急速に神経学的異常が出現し、神経症状の改善に2-3か月を要した。報告では、ほぼ完全に回復したとされているが、詳細な記載はない。本例は、典型的な狂犬病の臨床像と異なり、乳のみマウス脳由来ワクチンによる脳炎の可能性も指摘されている。

<第3例目>17)

米国の32歳男性。狂犬病ウイルスを扱う研究者であり、1977年にアヒル胚細胞由来狂犬病ワクチンにより曝露前免疫を受けた。発症5か月前の血清中和抗体は、32倍であった。発症2週間前に、エアロゾルによる狂犬病ウイルス（ワクチン株）の曝露を受けた。

初期症状として、倦怠感、頭痛、発熱、悪寒、嘔気を認め、その後間欠的な幻覚を伴

う傾眠が現れた。発症6日後に失語、腱反射亢進、原始反射が認められ入院となる。髄液検査は、白血球230/ μ l(95%単核球)、タンパク1.17g/lなどを示した。入院後、症状が悪化し昏睡状態となる。血清中和抗体価は、64000倍へ上昇し、経過中に175,000倍まで上昇した。髄液抗体価の上昇も認めた。皮膚生検、角膜塗抹標本から、狂犬病ウイルスは検出されなかった。発症4か月後、歩行可能となるが、失語、痙性麻痺が残存した。本例は、曝露前免疫を受けながらも、狂犬病を発症した最初の症例となった。また、詳細が報告された4例目のエアロゾル感染例である。

<第4例目>17)35)

メキシコの9歳男性。顔面をイヌに咬まれた後、創部処置、ベロ細胞狂犬病ワクチン接種が行われた。しかし、抗狂犬病免疫グロブリンは投与されなかった。受傷19日後より発熱、嚥下障害が出現。その後、様々な異常な神経学的所見と、痙攣が出現したが、恐水症や、吸気時の痙攣は認めなかった。入院後、意識状態の悪化を認め、昏睡となり数日間人工呼吸管理を要した。髄液所見は、白血球184/ μ l(単核球65%)を呈した。唾液、皮膚、角膜から狂犬病ウイルスは検出されなかった。血清中和抗体価は受傷39日目に34,800倍と上昇し、髄液抗体も高値を示した。後遺症として、四肢麻痺、視覚障害などを認めた。約4年後に死亡した。

<第5例目>17)36)

インドの6歳女性。顔面、手をイヌに咬まれた。咬んだイヌは4日後に死亡した。ト

リ胚細胞狂犬病ワクチンを0日、3日、7日に接種されるが、創部の処置、免疫グロブリン投与は行われなかった。受傷14日後より、発熱、嚥下障害、幻覚を認めた。ワクチンによる神経障害と考えられ、メチルプレドニゾン投与、ヒト2倍体細胞ワクチン接種が行われた。その後、唾液分泌増加、痙攣が出現し、昏睡状態となった。頭部MRIは、大脳皮質、基底核、脳幹部にT2強調像にて高信号領域を認めた。髄液は、多核球優位の細胞数増多を認めた。血清抗体価は発症110日目に31,200倍(7,800IU/ml)まで上昇し、髄液抗体価は18,200倍(4,550IU/ml)であった。皮膚生検、角膜からウイルス抗原は検出されなかった。重篤な後遺症が残り、四肢の筋固縮、不随意運動、後弓反張が認められた。2年後に死亡した。

<第6例目>17)31)

米国の15歳女性。左第2指をコウモリに咬まれる。創部の処置は、オキシドールで行われた、その際に医療機関は受診しなかった。約1か月後左手の疼痛としびれを自覚し、それが3日間続いた後に両側第6神経障害による複視、落ち着きのなさ、嘔気、嘔吐が認められた。頭部MRIは正常であった。症状発現4日後に髄液検査を行い、白血球23/ μ l(リンパ球93%)とタンパク50mg/dlを認めた。その後、発熱、眼振、左上腕振戦、唾液分泌過多が認められた。発症5日目に3次医療機関へ転送された。再度実施された頭部MRIでは異常を認めなかった。転院初日の血清および髄液の中和抗体はそれぞれ102倍、47倍であった。その後両者ともに上昇を認め、1,183倍、1,300

倍となった。皮膚、項部、唾液のいずれからもウイルスは検出されなかった。

人工呼吸管理となり、ケタミン、ミダゾラムを投与され、てんかん波抑制のためフェノバルビタールが加えられた。また、リバビリン、アマンタジンを経腸的に投与された。後遺症を残したが改善を認め退院した。退院後もさらに神経症状の改善を認められた。2007年には、歩行障害、構語障害などが残存するものの、高校生活を卒業し、大学進学試験にて平均以上の点数を得たことが報告された(21)。本例は、発症前にも発症後にも狂犬病ワクチン接種を受けずに救命された初めての症例であった。

<7例目>41)

2009年に米国より髄膜炎から集中治療を要さずに回復した症例で、後に狂犬病が判明した症例が報告された。(41)

17歳女性。2009年2月25日に強い前頭部痛、羞明、嘔吐、頸部痛、めまい、および顔面と前腕の知覚異常を主訴に救急外来を受診した。頭痛は受診2週間前から出現していた。間欠的な失見当識を認め

(GCS=14)、項部硬直および38.9度の発熱も認められた。頭部CTで異常を認めなかった。腰椎穿刺が施行され、白血球163/mm³、赤血球検出なし、リンパ球97%、単球3%、糖61mg/dLであった。セフトリアキソンおよびデキサメサゾンの投与を行ったが、髄液培養陰性であり、両薬剤は中止された。3日後に症状改善したため、退院した。

その後頭痛が再燃し、増悪した。3月6日、羞明、嘔吐、頸部～背部を中心とした

筋肉痛を訴えて別の病院を受診した。頭部 MRI では、年齢に比して側脳室拡大が著明であった。腰椎穿刺が再度施行され、蛋白 160mg/dL, 白血球 185/mm³, 赤血球 1/mm³, リンパ球 95%, マクロファージ 5%であった。同日、小児専門治療機関に搬送され、入院した。

入院時、発熱はなく意識は声明で、見当識も正常であった。眼底検査では両側乳頭の辺縁不鮮明化が認められた。また左視野の一時的な狭窄を伴う羞明を認めた。入院当初は左上下肢の筋力低下を認めたが、その後改善した。腕から背部にかけて、掻痒感を伴う丘疹も認められた。感染性脳炎が疑われ、アシクロビル、セフトリアキソン、エサンブトール、イソニアジド、ピラジナミド、リファンピシンの投与が開始された。3月10日、患者は右上下肢の感覚と筋力消失を訴えるようになり、脱力感も認められた。嘔吐回数が増加し、興奮状態および攻撃的になったが、翌日には症状は改善した。再度腰椎穿刺を施行したところ、髄液圧の上昇が認められた。

脳炎と無菌性髄膜炎の精査目的で様々な検査が施行されたが、確定診断には至らなかった。3月10日、コウモリへの曝露歴が確認されたため、狂犬病が鑑別診断として浮上した。患者は、頭痛が出現するおよそ2カ月前、テキサス州でキャンプに行っていた際に洞窟に入り、飛んでいるコウモリと接触したことを思い出した。数匹のコウモリとの接触があったが、咬傷やひっか

き傷などを受けた自覚はなかった。また、ペットとしてフェレットおよびイヌを飼っていたが、いずれも健康であり、定期健診を受けていた。

患者は狂犬病ワクチンの接種歴はなかった。3月11日、血清と髄液の狂犬病ウイルス抗体検査、唾液と項部皮膚生検による狂犬病ウイルス RNA の PCR 法、項部皮膚生検による狂犬病ウイルス抗原の直接蛍光抗体法が疾病対策予防センター (CDC) で行われた。狂犬病ウイルス抗原および RNA は検出されなかったが、IFA により4本の血清および髄液検体で狂犬病ウイルス抗体が陽性となった。血清免疫グロブリン G (IgG) 反応は上昇し、最大時の希釈率は 8192 倍であり、血清免疫グロブリン M (IgM) は 32 倍であった。髄液 IgG も陽性となり、3月19日には希釈率が 32 倍であり、4月3日までに 8 倍まで低下した。髄液 IgM は陰性であった。IFA 陽性所見は、第三者による盲検法で行われたウエスタンブロット法により確認された。狂犬病ウイルスはリッサウイルス属の他のウイルスと血清学的に交差反応を示す場合があるが、北米に生息するコウモリが媒介するラブドウイルスのうち、狂犬病ウイルスと血清交差反応を示す可能性があるものは、Kern Canyon virus (KCV) のみである。患者の皮膚、唾液、髄液を用いて PCR 法を行ったが、KCV の RNA は検出されなかった。

3月14日、狂犬病陽性の結果を受け、狂犬病ワクチン接種および HRIG 1500 IU の投

与が行われた。免疫応答が高まることによる有害反応を懸念し、ワクチンの追加接種は施行されなかった。3月19日と3月29日に、迅速蛍光フォーカス抑制試験(RFFIT)により血清の狂犬病VNAが陽性となったが、髄液の狂犬病VNAは依然として陰性であった。

患者は保存的治療が継続され、集中治療は不要であった。3月22日、臨床症状が改善したため退院した。しかし頭痛が再燃したため3月29日に救急外来を受診した。この際、腰椎穿刺は施行されず帰宅した。しかし4月3日に頭痛と嘔吐を主訴に再度救急外来を受診し、今回は腰椎穿刺が施行された。髄液圧はいまだに上昇が認められた。腰椎穿刺後に頭痛は消失した。その後再入院することはなく、フォローアップの外来も受診しなかった。

曝露後発病予防(PEP)の適応を評価するため、患者の親しい友人および親族、医療関係者に問診票を配布した。患者のボーイフレンドのみが基準を満たし、PEPを受けた。現在の患者およびボーイフレンドの状態は不明である。

<症例8>42)

2011年にMRPに準じた治療により回復した1例が報告されている。42)

2011年4月25日、8歳女兒が上室性頻脈のために以前から処方されていたソタロールを服用する際に咽頭痛と嘔吐を訴え、かかりつけの小児科医を受診した。その後数日間で、嚥下困難が出現したため、水分を少

量しか飲み込むことができなかったが、日常生活は可能であった。最初の受診から3日後、経口摂取不良のため地域のEDを再診し、脱水治療のため補液が行われた。その2日後、患児は腹部全体、頸部、背部の疼痛を訴え、再度EDを受診したが、ウイルス性疾患の診断にて帰宅となった。5月1日、咽頭痛、全身脱力、虫垂炎を示唆する腹痛を訴え、3回目のED受診となった。患児は混乱状態で、脈拍108/分、血圧112/87mmHg、体温35.9°Cであった。頭部と腹部のCT検査では、有意な所見は認められなかった。胸部CTでは、左下肺葉の無気肺のみを認めた。患児は造影剤を飲みこむ際に、喉を詰まらせた。動脈血液ガス分析で呼吸窮迫とアシドーシスが判明し、人工呼吸管理となった。補液、セフトリアキソン、アジスロマイシンの投与開始後、専門治療施設に搬送された。

小児集中治療室に入院時、神経学検査では両側の下肢脱力が認められた。5月1日の血液検査では、白血球数19,200/ μ L(基準値:3,700-9,400/ μ L)であった。この時点で、呼吸器検体のPCR検査でライノウイルスが検出されたこと以外、感染症関連の検査は陰性であった。電解質と腎機能は正常であった。CSF検査では、白血球数6/ μ L(基準値:0~5/ μ L)、蛋白62mg/dL(基準値:10-45mg/dL)、糖67mg/dL(基準値:45-75mg/dL)であった。薬物スクリーニング検査は陰性であった。その後数日間で、上行性弛緩麻痺、意識レベルの低下、発熱

が出現した。脳 MRI 検査では、大脳皮質と大脳皮質下領域、脳室周囲白質に T2 および FLAIR 画像で異常信号を複数認め、制限拡散領域も認められた。筋電図では、主に脱髄型の運動症状優位の重篤な多発ニューロパチーの所見に合致しており、手足の遠位の筋肉の運動神経の刺激に対しても電気信号が認められなかった。細菌性肺炎とマイコプラズマ脳炎の可能性を考慮し、セフトリアキソン、レボフロキサシン、アジスロマイシンの短期投与を開始した。また、発作予防のためレベチラセタムの投与も開始した。

2011 年 5 月 4 日、カリフォルニア州公衆衛生局ウイルス・リケッチア疾患研究所 (VRDL) のカリフォルニア脳炎プロジェクトチームに、エンテロウイルス (EV) およびウエストナイルウイルス (WNV) の検査を緊急で実施するよう依頼した。エンテロウイルスとライノウイルスの交差反応は良く知られていることから、EV の分子学的検査が依頼された。呼吸器検体の EV およびライノウイルスの PCR 検査では、EV の RNA は検出されず、ライノウイルスが検出された。WNV の血清学検査は陰性であった。VRDL は臨床症状が狂犬病と一致していることから、狂犬病検査を提案し、その後血清の間接蛍光抗体 (IFA) 試験で、狂犬病ウイルス特異的 IgG と IgM 抗体が検出された。

狂犬病が推定されたため、鎮静薬としてケタミンとミダゾラムを、大脳動脈血管攣縮の予防としてアマンタジンとニモジピン

を開始した。また、ナトリウムレベルを $>140\text{mmol/L}$ に維持するため、フルドロコルチゾンと高張生理食塩液の投与を開始した。ヒト狂犬病免疫グロブリンおよび狂犬病ワクチンは接種されなかった。

入院 1 週目、患児は交感神経系の機能不全に陥り、著明な高血圧が認められた。エスモロールとニカルジピンの点滴静注、さらにはヒドララジンの間欠投与とアムロジピンの定期投与を必要とした。また、アデノシンを要する上室性頻脈も高頻度で認められた。これらの症状は、中心静脈カテーテルの位置を変更することで改善した。経頭蓋ドップラー超音波検査および頭部 CT 血管造影では、大脳動脈攣縮は認められなかった。

5 月 8 日、患者は自発的に頭を動かすようになった。その後数日間で、頭を更に動かすようになり、次に上肢、下肢の順で動かすようになった。力が徐々に回復したため、5 月 16 日に抜管し、患児は 1 週間後に小児病棟に移動した。5 月 31 日、左の下垂足のため、患児はリハビリテーション科に移された。6 月 22 日の退院時、認知機能障害はなく、歩行や日常生活動作に問題はなかった。

診断検査

CSF と血清の抗狂犬病ウイルス抗体検査、狂犬病 RNA 検出のための唾液と項部生検検体の PCR 検査、および狂犬病ウイルスのための項部生検検体の直接蛍光抗体法が実施

された。VRDL と疾病対策予防センター (CDC) で、5 月 3 日から 6 月 9 日までに採取された複数の血清検体から、IFA により狂犬病ウイルス特異抗体が検出された。血清 IFA の力価は 5 月 11 日にピークとなり、IgG は 1:64、IgM は 1:160 であった (VRDL の結果)。CDC で実施された IFA でも、3 つの CSF 検体で狂犬病ウイルス特異抗体が検出された。IFA の力価は 5 月 8 日にピークとなり、IgG は 1:4、IgM は 1:8 であった。血清と CSF において、狂犬病ウイルス中和抗体は検出されなかった。同様に、狂犬病ウイルス抗原および RNA も全ての検体で検出はされなかった。

その他の感染性および非感染性の原因を特定するため、詳細な検査が実施された。しかし、陽性となったのは、民間検査機関で検出された *M. pneumoniae* IgM のみであった。発症から 4 カ月経ても、*M. pneumoniae* IgG へのセロコンバージョンは報告されていないが、IgM は陽性のままであった。PCR の再検査で、呼吸器スワブ検体中に *M. pneumoniae* 核酸が検出されたが、CSF 中には検出されなかった。呼吸器検体からの核酸検出では感染と定着が区別できず、中枢神経系で *M. pneumoniae* が検出されていないため、*M. pneumoniae* 陽性の結果は、狂犬病ウイルス診断結果ほど重要とは考えられなかった。さらに、IgG セロコンバージョンが起こっていない状態でも IgM が検出されたことから、偽陽性の可能性が示唆された。

4：狂犬病の合併症とその治療

これまでの症例の蓄積により、狂犬病の臨床経過が明らかになってきている。集中治療により生存期間の延長した症例が増加し、経過中に代謝系、循環器系、呼吸器系などの多彩な合併症が出現することが確認された 25)。

6 例目の救命例の治療を行ったウイソコンシン大学により、狂犬病患者に対する治療指針が示され、Milwaukee rabies protocol (MRP) として公開されている 28) 31) 38)。MRP には、これまでの症例報告から、合併症とその発病時期、推奨される治療が示されている。これらは、特異的な治療により治癒を目指すことが前提であり、気管内挿管、人工呼吸管理、心臓ペースメーカーなど、多くの侵襲的処置が含まれている。治療方針に統一された見解がない現状では、合併症への対応についても議論が分かれる。(表 2)

5：狂犬病に対する特異的治療

これまで、狂犬病に対する特異的治療が検討されているが、実験室レベルでの有効性を示した治療法及び薬剤は存在するものの、ヒト狂犬病において効果の再現性が示された治療法はない。これまでのヒト狂犬病の治療では、前述したウイソコンシン大学を中心としたグループが作成した MRP が実際に応用されている 30)。

<ケタミン>

ケタミンは、非競合性 N-methyl-d-aspartate (NMDA) 受容体阻害剤であり、一般的に臨床では、解離性麻酔薬として、麻酔科領域で使用されている薬剤

である。

感染ラット神経細胞に、ケタミンを作用させることにより、狂犬病ウイルスの核タンパクおよび糖タンパクの合成抑制が確認したとの報告がみられたが8)、別の研究ではケタミンに神経保護作用は認めなかったと報告されており、結果は一定していない。また、マウス脳内に狂犬病ウイルスを接種した実験では、感染神経細胞数、発現した狂犬病ウイルス量、及び死亡率に有意差を認めず、ケタミンの有効性は明らかではなかった9)。

<リバビリン>

リバビリンは、1970年代に合成されたプリンスクレオシドアナログであり、C型肝炎ウイルスを含む、多くのウイルスに活性を有する27)。

リバビリンは、これまでヒト狂犬病症例にも応用されている。本剤単独で投与された症例では、臨床的な効果は認めなかった11)。

2003年に報告された狂犬病救命例(症例6)では、ケタラール、ベンゾジアゼピンなどとともリバビリンも使用されているが、その効果については明らかではない。改訂されたMRPですら、リバビリン投与がウイルス排除に本質的に影響する免疫応答を抑制する懸念から、その使用を禁忌としている38)。

<インターフェロン・アルファ>

狂犬病患者の体液および脳組織のインターフェロンが低値であることから、インターフェロンの投与が治療に有望との報告12)や、感染サルにおいて、インターフェロン投与群で生存率上昇を認めた報告がある10)。しかし、Warrellらは、実際にヒト

狂犬病3例にインターフェロンを投与したが、いずれも2週間以内に死亡しており、有効性を見出し得なかったと報告している11)。

<抗狂犬病免疫グロブリン>

狂犬病発症例に対して、狂犬病ウイルスの早期排除を目的に、抗狂犬病免疫グロブリン(RIG)が試みられている。しかし、通常の状態では、免疫グロブリンは血液脳関門を通過できない14)。このため、ヒト狂犬病患者にRIGを筋注または経静脈的投与を行った場合、RIGが中枢神経系にどの程度が移行し、かつ効果を発揮するのか明らかではない。また、上記の問題を解決すべく髄腔内投与を行った症例もあるが、その安全性、有効性は明らかではない13)。

ウマ抗狂犬病免疫グロブリン(ERIG)髄腔内投与を実施した症例では、生存期間の延長を認めたが、救命には至らなかったことが報告されている1)。

狂犬病ワクチン接種歴がない脳炎型狂犬病に、ヒト抗狂犬病免疫グロブリン(HRIG)が投与された症例では、急速に四肢麻痺出現し、発症15日目に死亡したことが報告された14)。このことは、発症後の抗狂犬病免疫グロブリンの投与が狂犬病をむしろ悪化させる可能性を示唆している。

<狂犬病ワクチン>

狂犬病発症後に、液性免疫および細胞性免疫の誘導を目的として、筋肉注射による狂犬病ワクチン接種がこれまで行われているが、明らかな有効性は確認されていない2)。また、通常の接種方法で曝露後免疫を実施した場合、抗体検出までに1週間以上の期間を要するため、複数個所の皮下接種を考慮すべきとの意見がみられるが、この

ような強化したワクチン接種の発症後の有効性についても一致した見解は得られていない4)。

事前に狂犬病ワクチンを皮下投与されたウサギに狂犬病ウイルスを感染させ、発症後に狂犬病ワクチンを髄腔内投与したところ、回復したとの結果が報告されている44)。
<副腎皮質ステロイド>

狂犬病を感染させたマウスに対してステロイドを使用したところ、死亡率の上昇と潜伏期の短縮が認められている。このため、ヒト狂犬病への使用は、副腎不全を合併している例などを除いて原則禁忌と考えられている20)。

<その他の治療>

低体温療法によりヒト狂犬病の急性期における神経保護に期待する意見がみられる17)。この背景として、薬物による神経保護を主眼におく Milwaukee rabies protocol (MRP) が十分な効果が得られなかったことがあげられる。現在、低体温療法は、主に心室細動などによる心肺停止状態から救命処置により心拍の再開が得られたものに対して、続発する低酸素脳症、多臓器不全（いわゆる心停止後症候群）の予防、緩和を目的として実施されている。その他の病態における低体温療法の効果は必ずしも明確とはなっていない。また、低体温状態の中樞神経系における狂犬病ウイルスの増殖及びウイルス排除に関連する免疫系への影響などが今後の検討課題として残っている。

アルカロイドである、ブフォテニン (bufotenine) は、哺乳類の神経細胞におけるアセチルコリン受容体に競合的に作用して、狂犬病ウイルスの細胞内への侵入を抑制したとの研究が示されている。本物質は、

ヒキガエル科の毒液に含まれ、ヒトに対して幻覚作用を有する物質であり、直接的に臨床応用することは不可能であるが、抗ウイルス剤開発の端緒となることが期待されるとの意見がみられる45)。

<Milwaukee rabies protocol (MRP)>

これまでに述べたように、人工呼吸管理を含めた全身管理に加え、上記の薬剤を含んだ様々な治療が試みられているが、多くの症例は救命に至っていない26)。

2003年米国での救命例では、人工呼吸管理に加え、ケタミン、ミダゾラム、フェノバルビタールにより、神経保護、けいれん波抑制、自律神経系の抑制を図り、抗ウイルス剤としてリバビリン、アマンタジンを経腸投与された。この治療を基に、理論的な肉付けがなされ、MRP が作成されている。MRP の概要は、支持療法、神経保護と治療的昏睡、特異的抗ウイルス療法、免疫調整、治療期間の項目からなり、各項目に関する治療についての見解及び実施の可否が示されている。

MRP は初版が公開された後にも、検討が加えられており、2007年9月 version2.1 が示され、2009年6月 Version3.1 が公開された31) 30)。

Version3.1 の主な変更として、tetrahydrobiopterine (BH4) の適応の変更、昏睡療法に関する薬剤の推奨、脳血管痙縮に対するカルシウム拮抗薬の使用、の3点があげられる。Version2.1 では、神経伝達物質に関連する酵素に必須とされる BH4 の投与が推奨されていたが、Version3.1 では、低血圧などが出現する例に適応が限定された。昏睡療法は、ケタミン、ベンゾジアゼピン系薬剤、アマンタジンが推奨されてい

る。バルビツール酸は、リンパ球減少を惹起する可能性により、必要時のみの使用となった。また、リバビリンの使用は、患者の免疫応答を抑制し、臨床症状を悪化させる可能性から禁忌となった。脳血管痙縮を認める患者に予防的に、血管拡張薬であるカルシウム拮抗薬 (Nimodipine 国内未承認薬) の投与が推奨されている。MRP version3.1の要点について、表3に示した。

2012年9月に、MRPがVersion 4.0に改訂されている(43)。Version 4.0では、従来と異なり、これまで相当の割合を占めていた、狂犬病治療の理論的解説に関する記載が削除されている。これに代わって、実際の治療、全身管理に関する記載がより詳細に記されており、患者に対する隔離の解除基準にも触れられている。これまで治療例における臨床的な知見の集積を反映し、実際の臨床で使用されることを強く意識された構成に変更されている。なお、早期のMRPにて、治療に有用とされたBH4の補充治療は、今回の改訂では推奨されず臓器における血管自動調節機能のマーカーとして位置付けられている。また、今回の改訂でMRPが実施可能な医療機関についても、明示されている。途上国においても、頭部外傷や破傷風が治療可能である医療機関では、MRPによる治療が可能であるとされている。これは、途上国における治療可能な施設基準の概略を示すことで、MRPの実施を広く促す意図があるものと推察される。Version 4.0の要点は、表4に記載した。

初期のプロトコールに準じた治療の結果をみると、33歳インド人の狂犬病症例では、入院8日目に死亡し(29)、2006年の米国の2症例も死の転帰をとっている(24)。

2010年1月時点での、ウイスコンシン大学の治療チームに登録された20症例の中で、先に示した詳細不明である狂犬病救命例の2例が生存例とされており、治療の再現性には依然として疑問が残っている(38)(39)(40)。

先にも述べたが、狂犬病救命例には、早期のウイルス排除など要因が予後に影響している可能性があり、治療法が有効であったのか、宿主および狂犬病ウイルスに関する因子が影響しているかは明らかではない。少なくとも、現時点でMRPの有効性が確立していると考えるのは早計である。なお、2012年以降、2015年1月現在までMRPの更なる改訂は行われていない。

6：狂犬病の院内感染対策

狂犬病の院内感染対策について、これまでに示された文献は少なく、2004年のWHOにおける専門家の検討で示されたものを以下に示した(32)(33)。また、近年改訂されたMRPにおいて、暫定的な患者隔離の解除基準が示されており(43)、併せて記載した。臓器移植患者に発生した狂犬病患者について接触のある医療従事者に対して、曝露前免疫及び曝露後免疫としての狂犬病ワクチン接種が実施されており、その結果についても記した

要点については、表5に記した。

<院内感染対策>(32)(33)

狂犬病患者の治療・看護にあたり、医療スタッフだけでなく、報道機関や一般住民の不安を惹起する可能性がある。他の多くの細菌やウイルスと比べて、感染リスクは高くないが、医療スタッフには、ガウン、ゴーグル、マスク、グローブなどの個人防

護具（Personal protective equipment PPE）の着用が求められる。特に、気管内挿管、吸引の実施時に、適切な PPE 着用が重要である。ウイルスは、血液中には存在せず、唾液、髄液、尿とある組織内にのみ間欠的に出現する。

感染のリスクがあると考えられる医療スタッフに対しては、十分に調査した上で、狂犬病曝露前免疫が考慮される。他の感染症と同様に、狂犬病患者をケアする際は、適切な感染対策を徹底するように、医療スタッフの意識を高めることが重要である。狂犬病患者を診療する特別な医療機関では、狂犬病患者にかかわる医療スタッフは、狂犬病曝露前免疫を行うべきである。ある医療機関では、狂犬病曝露後免疫を、組織培養狂犬病ワクチンを用いて 0, 3, 7, 14 日と短縮したスケジュールで行っている。

生検や剖検などにおける、脳、脊髄の不用意な取り扱い（電気のこぎり、ドリルなどを用いた生検）は感染の危険性がある。そのため、このような操作では、ゴーグルや呼吸器防護具を用いるべきである。組織や体液は、結核や肝炎などの他の感染症と同様に廃棄しなければならない。一般的に、狂犬病で死亡したヒトからの感染の危険性は低い。血液にはウイルスは含まれないが、中枢神経系、唾液線、筋肉になどの多くの組織にウイルスが存在する。また、唾液や尿にも存在する。遺体に防腐処置を施すことは勧められない。不注意な局所解剖（ネクロプシー）の実施は、粘膜への曝露や、エアロゾルの吸入を招く可能性があり、ガウン、フェイスマスク、ゴーグル、厚い手袋などの PPE 着用により、感染を防御する。使用した器具は、オートクレーブまた

は煮沸消毒が必要である。遺体は、早期に火葬または埋葬されることが勧められる。

<隔離解除基準案>43)

2012年に改訂されたMRPにて、狂犬病患者に対する隔離解除基準が示されており、血清中和抗体が、RFFIT法、FAVN法、あるいはそれ以外の方法で0.5IU/mL以上と確認され、唾液中のRT-PCRが3回陰性となった場合に、隔離の解除が可能としている。これまで、ヒト-ヒト感染は明らかとなっておらず、患者から医療従事者への感染の可能性は極めて低いと推定されるが、上記の基準は、二次感染対策の一つの指針になると思われる。

<ヒト狂犬病患者に接触した医療従事者への狂犬病ワクチン接種>45)

ドイツにて臓器移植による狂犬病感染例に関して、216例の医療従事者に狂犬病ワクチンが曝露前免疫、あるいは曝露後免疫として接種され、114例(53%)に少なくとも一つ以上の全身症状が認められた。その内訳は、易疲労性(30.6%)、倦怠感(26.4%)、頭痛(26.9%)、めまい(14.8%)、悪寒(13.0%)などであった。これらの全身性有害事象は、曝露前免疫と曝露後免疫でその割合に大きな違いを認めなかった。クチンシリーズの中断は11例(5.1%)であり、多くは有害事象によるものであった。(強い頭痛4例、頸部痛2例、悪寒2例、異常感覚1例、倦怠感1例、皮疹1例)。

D. 考察

ヒト狂犬病例で救命された8症例は、各種検体より狂犬病ウイルスは検出されず、狂犬病抗体の上昇が確認されたことにより、狂犬病と診断されている。この事実は、遅

くても診断時には、狂犬病ウイルスが排除されていることが、良好な転帰に寄与した可能性が示唆される。また、生存例の多くが、20歳以下であることから、若年であること、あるいは基礎疾患を有しないことが救命に有利である可能性が示唆されている。

症例7において、集中治療を要さずに自然に症状が改善している点が大変興味深い。この症例の臨床経過からは、治療以外の要因が予後に影響することを強く示唆するものと思われた。これらの要因には、ウイルスによる毒性の違い、曝露量、受傷の程度、宿主の免疫応答などが考えられる。また、近年の救命例が北米の症例に限られていることから、狂犬病ウイルスの地域性及び由来する動物種による病原性の変化が、予後に影響している可能性も考慮される。これまでのヒト狂犬病救命例を踏まえて、集中治療により良好な転帰が期待できる因子として、①発症前に狂犬病ワクチンが接種されている、②若年者、③健康な免疫正常者、④コウモリ狂犬病ウイルスへの曝露、⑤早期の血清及び髄液中における狂犬病抗体の存在、⑥治療導入時の神経症状が比較的軽症であること、などをあげる専門家の意見がある(17)。

救命例に実施された治療の有効性を評価することは大変難しい。根治療法として期待されたMRPは、2012年10月までに、MRPに30例が登録され、現在までに5例の生存が報告されている(37)。しかしながら、多くは救命に至らず、MRPの理論的根拠が必ずしも明らかでないことから、更なる実験室レベルでの研究の蓄積が必要との批判的意見は少なくない(29)。また、MRPによる治療に固執することが、ヒト狂犬病治療の進

歩をかえって遅らせるとの懸念も見られる(17)。残念ながら、ヒト狂犬病に対する特異的治療法は確立されていないとの状況は変わっていないといわざるを得ない。

狂犬病の院内感染対策については、これまで明らかなヒト-ヒト感染が証明されたヒト狂犬病例は存在しないことから、院内感染のリスクは極めて低いと考えられるが、適切な感染対策を講じる必要性については論をまたない。狂犬病患者の治療、看護、介護に関連する医療従事者に対する狂犬病ワクチンによる曝露前発症予防、曝露後発症予防の実施については、その対象者の選定を含め、慎重に検討する必要がある。

E. 結論

ヒト狂犬病は依然として、救命が困難な人獣共通感染症であり、特異的治療が模索されているものの、再現性のある治療法が確立されるまでには至っていない。更なる基礎的、臨床的な知見の蓄積とその再構築により、新たな治療法の開発が待たれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

<参考文献>

- 1) Richard W. Emmons, et al. A case of human rabies with prolonged survival. *Intervirology*. 1973; 1: 60-72
- 2) SL Cohen, et al. A case of rabies in man: some problem in diagnosis and management. *BMJ*. 1976; 1: 1041-42.
- 3) Gode GR , et al. Intensive care in rabies therapy. *Lancet* 1976; 2: 6-8
- 4) Alan C, et al. Management of rabies in humans. *Clinical Infectious Diseases*.2003; 36:60-3.
- 5) WHO expert consultation on rabies first report 2004. Management of rabies patients before and after death.
- 6) MJ Warrell, et al. Failure of interferon alfa and tribavirin in rabies encephalitis. *BMJ* 1989; 299: 830-3.
- 7) Porter RH, et al. Regional variations in the pharmacology of NMDA receptor channel blockers: implications for therapeutic potential. *J Neurochem* 1995; 64: 614-623.
- 8) Brian Paul Lockhart, et al. Inhibition of rabies virus transcription in rat cortical neurons with the dissociative anesthetic ketamine. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*. 1992; 36:1750-1755.
- 9) Simno C. Weli, et al. Rabies virus infection primary nerronal cultures and adult mice: failure to demonstrate evidence of exocitotoxicity. *Journal of Virology*, 2006; 10270-10273
- 10) J. Hilfenhaus, et al. Effect of administrated human interferon on experimental rabies in monkeys. *Infection and immunity*, 1975; 1156-8
- 11) MJ Warrell, et al. Failure of interferon alfa and tribavirin in rabies encephalitis. *BMJ* 1989; 299: 830-3.
- 12) Merigan TC, et al. Human leukocyte interferon administration to patients with symptomatic and suspected rabies. *Ann neuro*. 1984; 16: 82-7.
- 13) Alan C, et al. Management of rabies in humans. *Clinical Infectious Diseases*.2003; 36:60-3.
- 14) Hemachudha T, et al. Paralytic complications following intravenous rabies immune globulin treatment in a patient with furious rabies. *Int J Infect Dis* 2003; 7: 76-77
- 15) GR Gode, et al. Treatment of 54 clinically diagnosed rabies patients with two survivals. *Indian J Med Res*. 1988; 88: 564-566
- 16) Madhusudana SM, et al. In vitro inactivation of the rabies virus by ascorbic acid. *Int J Infect dis*. 2004; 8: 21-5
- 17) Alan C. Jackson. Human diseases. Rabies 3rd edition. pp575-589
- 18) GR Gode, et al. Treatment of 54 clinically diagnosed rabies patients with two survivals. *Indian J Med Res*. 1988; 88: 564-566
- 19) Michael A. W. Hattwick, et al. Recovery from rabies. *Annals of Internal Medicine*. 1972; 76: